

Wpływ antybiotykoterapii na rozwój bakterii wielolekoopornych¹

¹ Izabela Cendal, Beata Franczak: Uniwersytet Medyczny im. Piastów Śląskich we Wrocławiu, Wydział Lekarski
(izabela.cendal@wp.pl)

Bakterie wielolekooporne stwarzają realne ryzyko rozwoju trudnych do powstrzymania epidemii. Rozwój antybiotykooporności zagraża zdrowiu i bezpieczeństwu pacjentów we wszystkich placówkach opieki medycznej w Europie. W 2015 roku stwierdzono znaczący wzrost odsetka oporności na wankomycynę wśród bakterii *K. pneumoniae* i *E.coli*. (Biuletyn NPOA 3/2016) Pojawienie się bakterii niewrażliwych na antybiotyki należące do wielu klas terapeutycznych wzbudza szczególny niepokój, ponieważ zakażenia przez nie wywoływane mogą być poważne, śmiertelne i kosztowne.

Bakterie wielolekooporne

Czym właściwie jest lekooporność? Zgodnie z podręcznikową definicją: drobnoustroje są odporne na lek wtedy, gdy wartość MIC (Minimal Inhibitory Concentration - minimalnego stężenia hamującego wzrost drobnoustrojów; określa ona, jakie stężenie leku ma aktywność bakteriostatyczną) jest większa od najwyższego dającego się osiągnąć *in vivo* (i nietoksycznego) stężenia we krwi lub w tkankach. (Cianciara, 2012; Mutschler, 2014; Murray, 2011)

Wyróżniamy MDR (*multi - drug resistant*), wielolekooporność czyli niewrażliwość na co najmniej jeden antybiotyk z trzech lub więcej grup leków przeciwbakteryjnych, mających zastosowanie w leczeniu zakażeń danym

gatunkiem; XDR (*extensively - drug resistant*), rozszerzona oporność, a więc wrażliwość na antybiotyki z jednej lub dwóch grup, oraz PDR (*Pan - drug resistant*), całkowita oporność na wszystkie dostępne, mające rejestrację antybiotyki, we wszystkich grupach stosowanych wobec danego drobnoustroju. (Biuletyn NPOA 3/2012; Bartoszewicz, 2014). Ponadto możemy zaobserwować oporność krzyżową polegającą na tym, że występuje oporność na jeden lub więcej chemioterapeutyków, które są pokrewne ze sobą pod względem chemicznym i/lub cechują się takim samym mechanizmem działania (Mutschler, 2014)

Różne są również mechanizmy wytwarzania niewrażliwości. Oporność drobnoustrojów na chemioterapeutyki może być determinowana informacją genetyczną zakodowaną w chromosomie i/lub elementach ruchomych, jak plazmidy, transpozony i integrony. (Mutschler, 2014) Oporność chromosomalna zależy wyłącznie od dziedziczonej informacji znajdującej się w chromosomach. Powstaje w wyniku mutacji lub nabycia genu oporności, np. w wyniku procesu transformacji obcogatunkowego DNA. Typowym przykładem jest mutacja w genie gyrazy i oporność na fluorochinolony. Oporność plazmidowa jest zapisana na dodatkowych, ruchomych, kolistych cząsteczkach DNA zlokalizowanych poza chromosomem, charakteryzujących się pełną autonomią, w tym niezależną od chromosomu

replikacją oraz zdolnością do przemieszczania się do innych komórek – w procesie koniugacji, transdukcji i transformacji. (Dzierżanowska, 2008) Dodatkowo wyróżniamy podział na oporność pierwotną i wtórną. Oporność pierwotna występuje, gdy już przed rozpoczęciem leczenia określone drobnoustroje są niewrażliwe na dany lek (np. szczepy *P. aeruginosa* na penicylinę benzylową). Oporność wtórna, czyli nabyta, występuje jako następstwo spontanicznej mutacji po raz pierwszy podczas stosowania leku, skutkującej selekcją opornych mutantów. Kolejnym rodzajem niewrażliwości jest oporność jednostopniowa (*one-step*), jest to tzw. oporność typu streptomycyny, pojawia się stosunkowo szybko po rozpoczęciu terapii lub *in vitro* po jedno- do czterokrotnej ekspozycji drobnoustrojów na chemioterapeutyk. Ostatnim rodzajem jest oporność wielostopniowa (*multi-step*), tzn. oporność typu penicyliny, powstaje powoli i stopniowo, a do jej ukształtowania jest potrzebnych wiele etapów mutacji. (Mutschler, 2014)

Antybiotykoterapia

Leczenie początkowo powinno mieć charakter empiryczny. Szczególne znaczenie ma to w przypadku chorych w ciężkim stanie, gdy nie można czekać na wyniki posiewów mikrobiologicznych. Stosowane są w nim antybiotyki o szerokim spektrum, które mogą przyczyniać się do wytwarzania

lekooporności. Leczenie empiryczne opiera się na dobraniu antybiotyku na podstawie aktualnej wiedzy medycznej do występujących u pacjenta objawów. Przed włączeniem chemioterapeutyku należy pobrać materiał do badań mikrobiologicznych, a po uzyskaniu informacji o rodzaju drobnoustroju oraz jego lekooporności zmodyfikować terapię. (Katzung, 2012) Takie leczenie nazywamy wtedy antybiotykoterapią właściwą (celowaną). Stosowane w niej są leki o wąskim spektrum, co zmniejsza presję selekcyjną i nie prowadzi tak często do rozwoju oporności. (Cianciara, 2012)

Oprócz tego aby przeprowadzić właściwą antybiotykoterapię należy dokładnie zebrać i przeanalizować wywiad dotyczący choroby oraz informacje o wcześniejszych hospitalizacjach i czynnikach ryzyka u pacjenta, a terapia powinna być przeprowadzona według zasad EBM (*evidence-based medicine*). U pacjentów z posocznicą bardzo ważne jest ustalenie wrót zakażenia oraz usunięcie jego źródła (np. chirurgicznie). W leczeniu należy brać pod uwagę właściwości farmakokinetyczne leku, jego aktywność biologiczną oraz bezpieczeństwo stosowania.

Do najczęstszych błędów popełnianych w antybiotykoterapii należą: niepotrzebne przepisywanie antybiotyku, opóźnianie antybiotykoterapii u pacjentów w stanie zagrożenia życia, nadużywanie antybiotyków

o szerokim spektrum oraz niewłaściwe stosowanie antybiotyków o wąskim spektrum działania, przepisywanie dawki antybiotyku zbyt niskiej lub zbyt wysokiej dla danego pacjenta, zbyt krótki lub zbyt długi czas trwania antybiotykoterapii oraz antybiotykoterapia nie ukierunkowana zgodnie z wynikami posiewu i antybiogramu.

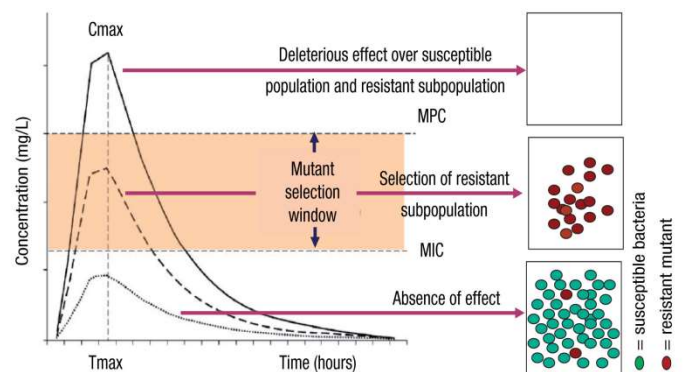
Niepotrzebne zastosowanie antybiotyku występuje między innymi w gorączce o nieznanym etiologii, sytuacjach wymagających leczenia chirurgicznego, czyli usunięcia źródła zakażenia, nieuzasadnionej profilaktyce antybiotykowej oraz zakażeniach wirusowych. (Cianciara, 2012)

Presja selekcyjna wśród bakterii

Determinanty oporności na antybiotyki krążą w świecie bakterii od stuleci, znacznie wyprzedzając czasy przemysłowej produkcji pierwszych leków przeciwko drobnoustrojom. Analiza DNA osadów wiecznej zmarzliny, której wiek ocenia się na 30,000 lat wykazała obecność genów oporności na beta-laktamy, tetracykliny i glikopeptydy, bardzo podobne do tych występujących u drobnoustrojów obecnie wywołujących szpitalne infekcje. (D'Costa, 2011) To dowodzi, iż pojawienie i rozprzestrzenienie się bakterii opornych na zaaplikowaną terapię jest wynikiem presji selekcyjnej, której wynikiem jest wzrost frakcji patogenów powszechnie występujących w środowisku, które są

naturalnie oporne na lek. Co gorsza, fenomen selekcyjny nie dotyczy tylko miejsca infekcji ale też mikroflory jelitowej czy innych komensalnych bakterii związanych z ciałem człowieka. Dodatkowo może nastąpić horyzontalny transfer genów oporności od patogenów do mikrobioty fizjologicznej. (Karam, 2016) Dynamiczna równowaga między mikroorganizmami naturalnie zasiedlającymi człowieka może zostać zaburzona na korzyść bakterii lekoopornych. Mimo, że nie są one patogenne dla człowieka, mogą przekazać geny oporności bakteriom wywołującym choroby, co w rezultacie utrudnia terapię celowaną.

Okno selekcji lekoopornych bakterii w zależności od stężenia leku:



Źródło: <http://www.elsevier.es/en-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-inappropriate-use-antibiotics-in-hospitals-S0213005X13701265>

Badanie oporności G(-) pałeczek mikroflory jelitowej po ekspozycji na imipenem u pacjentów OIOM wykazało znaczny jej wzrost. Ryzyko nabycia

oporności wzrastało prawie 6 razy przy terapii 1-3-dniowej, w porównaniu do grupy kontrolnej. Przy dłuższym leczeniu, było ono 7,8 razy wyższe. (Armand-Lefèvre, 2013)

Inny eksperyment udowodnił wpływ antybiotykoterapii na florę paciorkowcową jamy ustnej i był oparty na 7-dniowej terapii makrolidami w badaniu randomizowanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby. Wyniki wykazały bezpośrednią korelację zastosowanej terapii z uzyskiwaniem oporności mikroflory jamy ustnej. (Malhotra-Kumar, 2007)

Suboptymalne dawkowanie

Ustalenie schematu dawkowania antybiotyków jest jednym z głównych wyzwań przy leczeniu infekcji bakteryjnych. Gdy stężenie leku w miejscu przebywania patogenu nie osiągnie wartości potrzebnej do zabicia go, antybiotyk ten wywiera presję na komórkę, promując zmiany w ekspresji genów. Ma to szczególne znaczenie w przypadku bakterii posiadających rozbudowany genom. Przykładem bakterii komensalnej, która w ten sposób może znacznie zwiększyć swoją wirulencję jest rodzaj *Bacteroides*. Bakterie te mają do dyspozycji cały arsenał genów, których ekspresja skutkuje wytworzeniem nowych ścieżek odżywiania, pomp *efflux*

wydalających toksyczne substancje czy zmienionych epitopów. (Gilmore, 2003)

Inną konsekwencją zastosowania antybiotyku w suboptymalnej dawce jest mutageneza bakteryjna spowodowana obecnością reaktywnych form tlenu (ROS) niszczących DNA, których tworzenie indukowane jest przez lek nawet w niskim stężeniu. Wynikiem tego jest wzrost różnorodności genetycznej populacji patogenów wywołującej chorobę, co może przekładać się na powstanie opornych mutantów wśród szczepu patogennego. (Rodriguez-Rojas, 2013)

Wpływ farmakokinetyki i farmakodynamiki

Poza zrozumieniem wpływu antybiotyku na patogen, nie można zapomnieć o interakcjach leku i organizmu pacjenta, które również są determinantami efektywności terapii. Kluczową kwestią jest zapewnienie obecności leku w miejscu infekcji, dlatego trzeba mieć na uwadze stopień penetracji danej substancji do tego miejsca i podać ją najbardziej optymalną drogą. Problematiczne sytuacje zdarzają się przy infekcjach centralnego układu nerwowego, gdzie trudno uzyskać wystarczające stężenie leku w płynie mózgowo-rdzeniowym lub w przypadkach ropni narządowych, gdzie penetracja antybiotyku również jest utrudniona.

Powszechnie wiadomo, że u kobiet ciężarnych antybiotykoterapię trzeba prowadzić ze szczególną ostrożnością mając na uwadze możliwość przeniknięcia leku przez łożysko i negatywny wpływ na rozwijający się organizm dziecka. Ze względu na małą toksyczność narządową, penicyliny są jednymi z najczęściej przepisywanych wtedy antybiotyków (Briggs, 1998). Jednak przyspieszona eliminacja leku, spowodowana zwiększonym nerkowym przepływem krwi, może doprowadzić do uzyskania subterapeutycznego stężenia leku w organizmie matki. Heikkilä i wsp. (Heikkilä, 1993) oceniając schemat dawkowania penicyliny V wykazał istotne zmiany parametrów farmakokinetycznych leku u kobiet ciężarnych w porównaniu do nieciężarnych co uzasadniało zastosowanie go częściej, bądź w wyższych dawkach. Podobny wniosek wysnuto przy badaniach nad piperacyliną ze względu na zwiększoną objętość dystrybucji i przyspieszoną eliminację leku. Po podaniu dawki 4g, oznaczone maksymalne stężenie piperacyliny u kobiet ciężarnych było dwukrotnie niższe niż u nieciężarnych (87,5 mg/L u kobiet ciężarnych, 172,2 mg/L u nieciężarnych) (Heikkilä, 1991)

Użytki¹¹ takie jak alkohol czy tytoń również mogą znacznie utrudnić uzyskanie efektu terapeutycznego antybiotyku. O ile

wielu pacjentów zdaje sobie sprawę ze szkodliwości spożywania alkoholu w czasie antybiotykoterapii, mając na myśli reakcję disulfiramopodobną, wpływ substancji zawartych w dymie papierosowym nie jest tak oczywisty, nawet dla personelu opieki zdrowotnej. A działają one na fazę farmakokinetyczną m.in. indukując niektóre izoenzymy cytochromu P-450, jak i fazę farmakodynamiczną wykazując szereg obwodowych efektów farmakologicznych, które łącznie mogą doprowadzić do przyspieszonej eliminacji antybiotyku z organizmu (Florek, 2006).

Przy doborze schematu dawkowania trzeba pamiętać o podziale antybiotyków ze względu na ich stężeniozależny i czasozależny efekt działania. W przypadku leków stężeniozależnych (aminoglikozydy, fluorochinolony) parametrem przewidującym skuteczność jest C_{max}/MIC (stosunek maksymalnego stężenia leku we krwi do MIC dla danego patogenu). Dlatego leczenie silne lekami tej grupy zwiększa prawdopodobieństwo skuteczności terapii (Konig, 1998). Przy stosowaniu leków z komponentą czasowo-zależną, takich jak beta-laktamy, których działanie zależy od czasu, w którym stężenie leku we krwi przekracza MIC ($T_{>MIC}$) wartość wskaźnika ich skuteczności może rosnać z dawką ale nieproporcjonalnie. Wtedy leczenie silne nie zawsze jest najbardziej optymalne i dawkę

¹¹ Współcześnie alkohol i tytoń coraz powszechniej uważa się za legalne narkotyki, a nie użytki (przyp. redaktora)

dobową trzeba podzielić na mniejsze (Ferran, 2017).

Efekt przebytych terapii antybiotykowych

Rośnie ilość dowodów sugerujących korelację między wcześniejszymi terapiami antybiotykowymi a ryzykiem izolacji bakterii lekoopornych z miejsc infekcji u pacjenta. Patel i wsp. (Patel, 2011), badał czynniki ryzyka zakażenia bakteriami z grupy *Enterobacteriaceae* opornymi na karbapenemy (CRE). Analizując wyniki badania ustalono, że przy szacowaniu ryzyka nabycia infekcji CRE kumulatywna historia ekspozycji pacjenta na antybiotyki jest prawdopodobnie ważniejsza niż każda specyficzna antybiotykoterapia jaką on przeszedł.

Badanie Kritsotakis i wsp. (Kritsotakis, 2011) miało na celu identyfikację szpitalnych antybiotykoterapii, które przyczyniają się do rozwoju bakterii gatunku *K. pneumoniae* produkujących karbapenemazy i beta-laktamazy o rozszerzonym spektrum (infekcja ESBL-CRKP). I tak uzyskano dodatnią korelację między rozwojem ESBL-CRKP a wcześniejszą terapią (oraz długością jej trwania) składającą się z beta-laktamu i inhibitora beta-laktamaz. W tym samym badaniu wykazano również, że im dłuższy był czas leczenia fluorochinolonami, tym bardziej

nasilony był wpływ ekspozycji na karbapenemy na ryzyko zakażenia ESBL-CRKP.

Terapie sekwencyjne a rozwój lekooporności drobnoustrojów

Kolejność w jakiej podawane są antybiotyki w terapii sekwencyjnej również może wpływać na rozwój oporności. W badaniu Perrona i wsp. (Perron, 2012) użyto szczep *P. aeruginosa*, który jest w stanie wytworzyć oporność na streptomycynę i rifampicynę w przypadku terapii monolekowej. Oporność tej bakterii badano w trzech przypadkach: po ekspozycji na terapię łączoną dwoma antybiotykami oraz po ekspozycji na terapię sekwencyjną z użyciem jako pierwszego leku streptomycyny w jednej grupie i rifampicyny w drugiej. Szczepy lekooporne pojawiły się tylko w populacji narażonej na streptomycynę w pierwszej kolejności. W przypadku terapii łączonej doszło do wyginięcia bakterii w ciągu 24h, natomiast gdy pierwszym zaaplikowanym antybiotykiem była rifampicyna, bakterie wyginęły po ekspozycji na streptomycynę podaną wg schematu terapii sekwencyjnej.

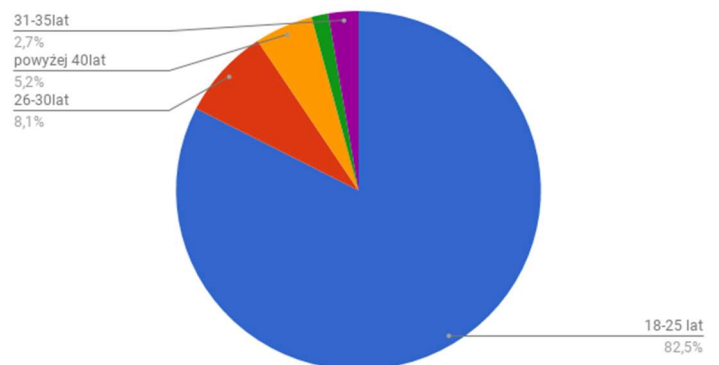
Prawdopodobieństwo pojawienia się lekooporności u szczepu bakteryjnego zmniejsza się w przypadku ekspozycji w pierwszej kolejności na antybiotyk wobec którego wytworzenie oporności wiąże się z wyższymi kosztami dostosowania (ang.

fitness). A więc znajomość kosztów wytworzenia oporności na dany chemoterapeutyk może ułatwić planowanie terapii sekwencyjnej w przypadku kiedy terapia łączona wiąże się z ryzykiem wystąpienia objawów niepożądanych oraz nieznajomością interakcji między antybiotykami.

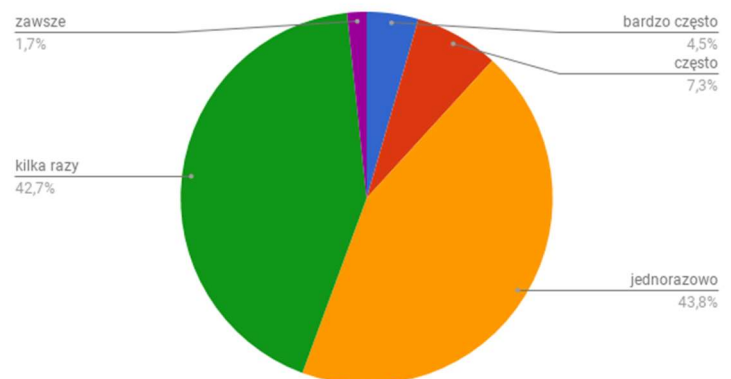
Dlaczego powstaje antybiotykooporność – ankieta

W badaniu zamieszczonym w *the medical journal of Australia* opublikowano procentowe odniesienie się lekarzy do rekomendacji *therapeutic guidelines* dotyczących przepisywania antybiotyków w ostrych zakażeniach dróg oddechowych, takich jak: grypa, zapalenie oskrzeli/oskrzelików, gdzie antybiotyk nie powinien być przepisywany, zapaleniu płuc i krztuścu, gdzie antybiotyk powinien być przepisany w 100% przypadków oraz w ostrych zapaleniach błony śluzowej nosa, ostrych zapaleniach gardła/migdałków i ostrym zapaleniu ucha środkowego. (McCullough, 2017) Jak widzimy różnice w rekomendacjach i praktyce są znaczące.

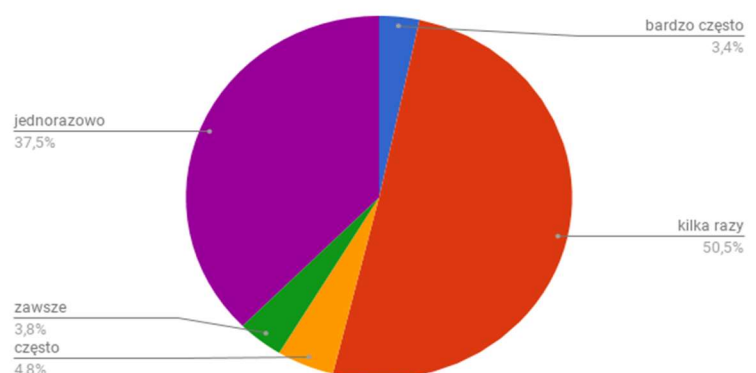
Wykres przedstawiający procentowy stosunek wieku ankietowanych:



Wykres przedstawiający procentowy stosunek odpowiedzi na pytanie: jak często zdarzyło się Pani/Panu zasugerować lekarzowi przepisanie antybiotyku



Wykres przedstawiający procentowy stosunek odpowiedzi na pytanie: jak często przyjmował Pan/Pani antybiotyk



Wyniki badania zamieszczonego w *the medical journal of Australia*:

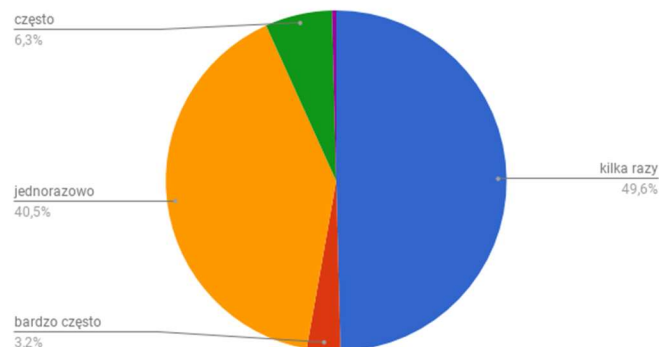
CHOROBA:	REKOMENDACJE <i>THERAPEUTIC GUIDELINES</i> DO PRZEPISANIA ANTYBIOTYKU:	% LEKARZY PRZEPISUJĄCY ANTYBIOTYK:
INFLUENZA	0%	11%
BRONCHITIS/BRONCHIOLITIS	0%	85%
PNEUMONIA	100%	72%
PERTUSSIS	100%	71%
ACUTE RHINOSINUSITIS	0,5-8%	41%
ACUTE PHARYNGITIS/ TONSILLITIS	19-40%	94%
ACUTE OTITIS MEDIA	20-31%	89%

Źródło: McCullough A.R., Pollack A.J., Plejdrup Hansen M., et al. (2017) Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust* 2017; 207 (2): 65-69

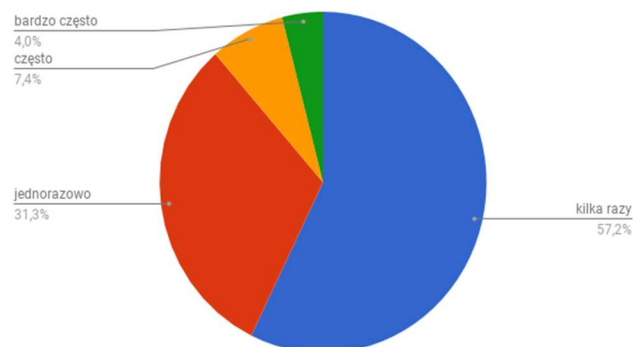
Mając na uwadze wyniki tego badania przeprowadziłyśmy w dniach 29.03-11.04.2018 anonimową ankietę online, mającą na celu postępowanie lekarzy i pacjentów przy antybiotykoterapii. W ankiecie wzięło udział 676 osób, w tym 508 kobiet i 168 mężczyzn. Najwięcej ankietowanych (558) było w wieku 18-25 lat, najmniej zaś (10) stanowiły osoby w wieku 36-40 lat, oznaczone kolorem zielonym.

Na pierwsze pytanie, dotyczące zasugerowania lekarzowi przepisania antybiotyku odpowiedzi twierdzącej udzieliło 26,3% ankietowanych, w tym posiadające wykształcenie wyższe były 43 osoby stanowiące 26,5% wszystkich ankietowanych z wyższym wykształceniem, 100 osób w trakcie nauki, stanowiące 24,8% swojej grupy, oraz 32 osoby o wykształceniu średnim (32,7%).

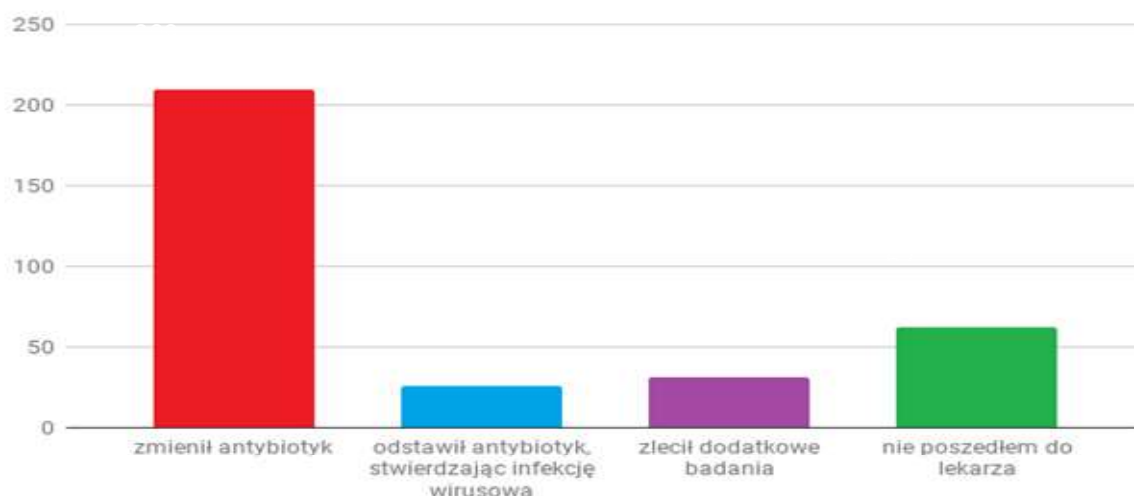
Wykres przedstawiający procentowy stosunek odpowiedzi na pytanie: jak często zakończył Pan/Pani terapię antybiotykiem wcześniej niż zalecał lekarz



Wykres przedstawiający procentowy stosunek odpowiedzi na pytanie: jak często lekarz przepisuje Panu/Pani antybiotyk 'na wszelki wypadek'



Wykres przedstawiający procentowy stosunek odpowiedzi na pytanie: jakie działanie podjął lekarz gdy przepisany antybiotyk nie przyniósł efektów terapeutycznych



Niestety tylko 10 osób o wykształceniu gimnazjalnym oraz 2 o wykształceniu podstawowym wzięły udział w naszej ankiecie, co uniemożliwia nam odniesienie się do tych grup. Osoby, które odpowiadały twierdząc na to pytanie zostały poproszone o podanie częstotliwości, z jaką występuje taka sytuacja. Ponad 50% osób zasugerowało lekarzowi przepisanie antybiotyku więcej niż raz.

Jako kolejne zadałyśmy pytanie: 'czy kiedykolwiek zdarzyło się Pani/Panu przyjmować antybiotyk nieprzepisany przez lekarza?' odpowiedzi twierdzących było 30,8%, w tym udzielonych przez osoby posiadające wykształcenie wyższe było 48 (29,6% grupy), w trakcie nauki - 132 (32,7%), średnie - 25 (25,5%) Osoby, które odpowiadały twierdząc na to pytanie zostały poproszone o podanie częstotliwości, z jaką występuje taka sytuacja. Ponad 60%

badanych przyjmowało antybiotyk nieprzepisany przez lekarza więcej niż raz.

Następne pytanie dotyczyło kończenia terapii przed czasem wyznaczonym przez lekarza - 37,6% badanych odpowiedziało twierdząc, w tym osoby o wykształceniu wyższym - 70 (43,2%), w trakcie nauki - 140 (34,7%), średnie - 41 (41,8%) Osoby, które odpowiadały twierdząc na to pytanie zostały poproszone o podanie częstotliwości, z jaką występuje taka sytuacja. Prawie 60% osób skończyło terapię antybiotykiem wcześniej niż było to zalecone więcej niż raz. Kolorem fioletowym na wykresie została oznaczona odpowiedź 'zawsze'.

W kolejnym punkcie ankietowani odpowiadali na pytanie czy kiedykolwiek zdarzyło się, że lekarz przepisał im antybiotyk „na wszelki wypadek”. U aż 44,1% badanych doszło do takiej sytuacji, a wśród tej grupy

sytuacja ta powtórzyła się więcej niż raz u prawie 70% osób.

Kolejne pytanie w naszej ankiecie miało na celu sprawdzenie jak często przepisany lek nie przynosi efektów leczniczych. 48,7% ankietowanych stwierdziło, że przynajmniej raz zdarzyła się taka sytuacja. Niestety tylko wśród 31 osób lekarz zlecił dodatkowe badania, a wśród 26 odstawił antybiotyki.

Podsumowanie wyników ankiety

Wśród 676 ankietowanych 65,1% przynajmniej raz złamało zasady prawidłowej antybiotykoterapii, czyli odpowiedzi twierdząco na przynajmniej jedno z 3 pierwszych pytań (zasugerowanie przepisania, przyjmowanie nieprzepisanego antybiotyku, wcześniejsze zakończenie terapii.) Dzięki podobnym odsetkom odpowiedzi twierdzących na powyższe pytania możemy podejrzewać, że stopień wykształcenia nie ma wpływu na postępowanie pacjentów w trakcie antybiotykoterapii. Najbardziej niepokojący wydaje się jednak fakt, że wśród 329 osób, u których leczenie nie przyniosło efektu aż w 62,4% przypadków lekarz zmienił antybiotyk nie zlecając dodatkowych badań.

Programy walki antybiotykoopornością wśród bakterii:

W Polsce najważniejszym programem walki z lekoopornością jest Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (NPOA), którego głównym celem jest poprawa bezpieczeństwa pacjentów narażonych w coraz większym stopniu na zakażenia wieloantybiotykoopornymi bakteriami. Zwraca on także uwagę na trudne w leczeniu pozaszpitalne inwazyjne zakażenia bakteryjne. NPOA jest jedynym w Rzeczypospolitej Polskiej programem zawierającym wszystkie niezbędne elementy w obszarze medycyny dla realizacji tzw. międzysektorowego mechanizmu zgodnie z Dyrektywą Komisji Europejskiej i służącym koordynacji wdrażania krajowej strategii zapobiegania antybiotykooporności, wymianie informacji i koordynacji z Komisją Europejską, Europejskim Centrum ds. Zapobiegania i Kontroli Chorób oraz państwami członkowskimi. (NPOA, 2008)

Ulotka dla pacjentów wydana przez Narodowy Program Ochrony Antybiotyków:



Źródło: <http://www.antybiotyki.edu.pl/edwa/info-materialy-graficzne.php>

Jednym z organizowanych przez Program przedsięwzięć jest Europejski Dzień Wiedzy o Antybiotykach, którego celem jest zwrócenie uwagi i podniesienie świadomości zarówno społeczeństwa, polityków jak i profesjonalistów medycznych na temat niezwykle groźnego zjawiska w obszarze zdrowia publicznego, jakim jest narastająca i szybko rozprzestrzeniająca się oporność na antybiotyki wśród drobnoustrojów wywołujących najważniejsze i najpowszechniejsze zakażenia u człowieka. Konsekwencją tego zjawiska jest ograniczenie możliwości skutecznego leczenia infekcji, a więc zwiększająca się zachorowalność i śmiertelność z powodu zakażeń.

Kolejnym działającym w Polsce programem jest Projekt Alexander. Rozpoczął on swoją działalność w 1992 roku, a od roku 1996 programem tym objęta jest również Polska. Do głównych założeń tego programu należy monitorowanie wrażliwości na antybiotyki bakterii chorobotwórczych najczęściej wywołujących pozaszpitalne zakażenia układu oddechowego. Od 2002 roku jako kontynuacja Projektu Alexander prowadzone jest „Wieloośrodkowe badanie wrażliwości na leki bakterii wywołujących zakażenia dróg oddechowych w środowisku pozaszpitalnym”. (Biuletyn NPOA 3/2011)

Głównym celem Projektu Alexander jest uzyskanie krajowych i lokalnych danych dotyczących głównych patogenów zakażeń układu oddechowego, czyli *S. pneumoniae*, *H. influenzae* oraz *S. pyogenes*. Dzięki wynikom możliwe jest porównanie poziomów lekooporności tych patogenów w kolejnych latach. Pozwala to stworzyć wiarygodne zalecenia dotyczące leczenia pozaszpitalnych zakażeń układu oddechowego. (Projekt Alexander 2006-2008)

Na skalę światową, w 2015 WHO ogłosiło nową inicjatywę o nazwie GLASS - globalny system nadzorowania oporności na środki przeciwdrobnoustrojowe (*Global Antimicrobial Surveillance System*). W maju 2018 krajów członkowskich było 58, w tym Polska. Celem systemu jest stworzenie globalnej bazy informacyjnej umożliwiającej monitoring rozprzestrzeniania się znanych oporności oraz detekcja nowych poprzez standaryzację zbierania, analizowania i przekazywania informacji na temat oporności drobnoustrojów na świecie. Lata 2015-2019 WHO ogłosiło fazą wdrażania programu, polegającą na zapewnianiu wytycznych i narzędzi krajom członkowskim, potrzebnych do opracowania skutecznego planu nadzoru lekooporności drobnoustrojów. W późniejszych latach ma to umożliwić wspólną implementację programów prewencji lekooporności oraz dokładniejszą analizę skuteczności kroków podjętych w celu jej eliminacji. (WHO, 2018)

Co możemy zmienić?

W związku z narastającym problemem oporności wśród bakterii każdy z nas powinien zastanowić się, co możemy zmienić w swoim postępowaniu, aby uchronić się przed rozwojem wielolekoopornych drobnoustrojów. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków przygotował specjalne wytyczne zarówno dla lekarzy POZ, lekarzy w praktyce szpitalnej jak i dla pacjentów.

Lekarz POZ powinien stosować środki przeciwważne jedynie przy potwierdzonych infekcjach, a przed włączeniem antybiotykoterapii pobrać odpowiedni materiał na posiew. Ponadto niezbędne jest, aby wybierać substancję czynną zgodnie z wrażliwością drobnoustroju na podstawie symptomów, a także wiedzy dotyczącej oporności lub na podstawie antybiogramu.

W praktyce szpitalnej najważniejsze jest kształcenie lekarzy w zakresie kontroli zakażeń szpitalnych i antybiotykoterapii. Istotne jest monitorowanie antybiotykooporności na terenie szpitala oraz kontrola danych dotyczących stosowania antybiotyków w celu formułowania wytycznych odnośnie antybiotykoterapii empirycznej. Warto również stosować w niektórych wskazaniach antybiotykoterapię krótkoterminową zamiast długoterminowej, a także pobierać próbki do badania

mikrobiologicznego przed włączeniem antybiotykoterapii empirycznej i jej weryfikacja po otrzymaniu wyniku.

Duży wpływ na ograniczenie problemu ma także każdy z nas jako pacjent. Przestrzeganie podstawowych zasad higieny może ograniczyć rozprzestrzenianie się drobnoustrojów. Ponadto nigdy nie powinniśmy stosować antybiotyku niewiadomego pochodzenia, którego nie przepisał lekarz, a przy kolejnej infekcji nie przyjmujemy leku, który pozostał w domu po poprzedniej kuracji antybiotykowej. Nie leczymy się sami! Zaufajmy wiedzy lekarza - nie namawiajmy go, żeby przepisał nam antybiotyk. Bezwzględnie stosujemy się do zaleceń lekarza. Doprowadźmy kurację do końca, nawet gdy już wcześniej poczujemy się lepiej. (Bartoszewicz, 2014; NPOA, 2017) Dodatkowo czytamy ulotki dołączone do konkretnego antybiotyku i informujemy lekarza o ewentualnych skutkach ubocznych.

Wnioski

Zakażenia bakteriami wielolekoopornymi stanowią coraz większe zagrożenie epidemiologiczne z powodu braku antybiotyków mogących je zwalczać. Wiele osób, również ze środowisk medycznych, nie zna podstawowych mechanizmów nabywania i rozwoju oporności wśród drobnoustrojów. Mogą oni przez to przyczyniać się do selekcji bakterii opornych, np. poprzez przyjmowanie lub przepisywanie nieodpowiednich chemioterapeutyków.

Firmy farmaceutyczne również ograniczyły zainteresowanie na poszukiwanie nowych leków przeciwdrobnoustrojowych. Bardziej opłacalne dla nich jest wyprodukowanie kolejnego leku na nadciśnienie, który pacjent będzie brał przez wiele lat, niż opracowanie i dopuszczenie na rynek antybiotyku, który stosuje się doraźnie przez tydzień lub dwa. W ostatnich dwudziestu latach wprowadzono jedynie dwa nowe antybiotyki, o bardzo wąskich wskazaniach.

Coraz częstsze występowanie oporności wielolekowej u bakterii niesie ze sobą ryzyko wytworzenia superbakterii opornych na większość leków. Jest to niebezpieczne zwłaszcza dla pacjentów z deficytami odporności. Oporność na antybiotyki to globalne zagrożenie dla zdrowia publicznego, które może dotknąć każdego z nas. (Biuletyn NPOA 3/2016; Biuletyn NPOA 3/2012; MP, 2017)

Bibliografia

- Armand-Lefèvre L., Angebault C., Barbier F. et al. (2013) Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients. *Antimicrob Agents Chemother.*, 57(3), 1488-95
- Biuletyn Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków 3/2011,
<http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/biuletyn/BIULETYN-NPOA3-2011.pdf> Dostęp 30.03.2018r.
- Biuletyn Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków 3/2012,
http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/biuletyn/biuletyn_npoa_3-2012.pdf Dostęp 29.09.2018r.
- Biuletyn Narodowego Programu Ochrony Antybiotyków 3/2016,
http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/biuletyn/biuletyn%20npoa_3_2016.pdf Dostęp 31.03.2018r.
- Briggs G.G., Freeman R.K., Yaffe S.J. (1998) Drugs in pregnancy and lactation: a reference guide to fetal and neonatal risk. Baltimore: Williams & Wilkins
- Cianciara J., Juszczak J. (2012). Choroby zakaźne i pasożytnicze tom II. Lublin: Wydawnictwo CZELEJ
- D'Costa V.M., King C.E., Kalan L., et al. (2011) Antibiotic resistance is ancient. *Nature*. 477, 457–461
- Dr hab. Nauk med. Bartoszewicz M. (2014). Wielolekooporne szczepy w oddziałach szpitalnych – Jak walczyć?, <https://wsseopole.pis.gov.pl/plikjednostki/wsseopole/userfiles/Wielolek.pdf> Dostęp 05.04.2018r.
- Dzierżanowska D. (2008). Antybiotykoterapia praktyczna. Bielsko-Biała: α -medica
- Ferran A.A. (2017). Czy strategia „leczyć szybko, silnie i długo” jest nadal aktualna w antybiotykoterapii?. *Życie Weterynaryjne*, 92(2), 120
- Florek E., Piekoszewski W. (2006) Interakcje leków z dymem tytoniowym. Katedra i Zakład Toksykologii Akademia Medyczna im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu.
- Gilmore M.S., Ferretti J.J. (2003). The thin line between gut commensal and pathogen. *Science*, 299, 1999-2002
- Heikkilä A.M., Erkkola R. (1991). Pharmacokinetics of piperacillin during pregnancy. *J. Antimicrob. Chemother.*, 28(3), 419-23
- Heikkilä A.M., Erkkola R.U. (1993) The need for adjustment of dosage regimen of penicillin V during pregnancy. *Obstet. Gynecol.*, 81(6), 919-21

- Karam G., Chastre J., Wilcox M.H., et al. (2016) Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Crit Care*, 20(1), 136
- Katzung B.G., Masters S.B., Trevor A.J. (2012). *Farmakologia ogólna i kliniczna tom II*. Lublin: Wydawnictwo CZELEJ
- Konig C., Simmen H.P. (1998) Bacterial concentrations in pus and infected peritoneal fluid-implications for bactericidal activity of antibiotics. *J. Antimicrob Chemother.*, 42, 227–232
- Kritsotakis E.I., Tsioutis C., Roubelaki M. et al. (2011). Antibiotic use and the risk of carbapenem-resistant extended-spectrum- β -lactamase-producing *Klebsiella pneumoniae* infection in hospitalized patients: results of a double case-control study. *J Antimicrob Chemother.*, 66, 1383–91
- Malhotra-Kumar S., Lammens C., Coenen S. et al. (2007) Effect of azithromycin and clarithromycin therapy on pharyngeal carriage of macrolide-resistant streptococci in healthy volunteers: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet*, 369, 482–90
- McCullough A.R., Pollack A.J., Plejdrup Hansen M., et al. (2017). Antibiotics for acute respiratory infections in general practice: comparison of prescribing rates with guideline recommendations. *Med J Aust* 2017; 207 (2): 65-69
- Medycyna Praktyczna (2017). WHO publikuje wykaz bakterii, przeciwko którym są pilnie potrzebne nowe antybiotyki. <https://infekcje.mp.pl/wiadomosci/159987,who-publikuje-wykaz-bakterii-przeciwko-ktorym-sa-pilnie-potrzebne-nowe-antybiotyki> Dostęp 30.03.2018r.
- Murray P.R., Rosenthal K.S., Pfaller M.A. (2011). *Mikrobiologia* Wrocław: Elsevier
- Mutschler E., Geisslinger G., Kroemer H.K., et al. (2014). *Farmakologia i toksykologia*. Wrocław: MedPharm Polska
- Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (2008). Cele programu. http://www.antybiotyki.edu.pl/program_cele.php Dostęp: 04.09.2018r.
- Narodowy Program Ochrony Antybiotyków (2017). Ulotka dla pacjentów <http://www.antybiotyki.edu.pl/edwa/pdf/UlotkaEDWA2017.pdf> Dostęp: 22.09.2018r.
- Patel N., Harrington S., Dihmess A. et al. (2011). Clinical epidemiology of carbapenem-intermediate or -resistant Enterobacteriaceae. *J Antimicrob Chemother.*, 66, 1600–8
- Perron G.G., Kryazhimskiy S., Rice, D.P. et al. Buckling, A. (2012) Multidrug Therapy and Evolution of Antibiotic Resistance: When Order Matters. *Appl Environ Microbiol*, 78(17), 6137-42



Projekt Alexander w Polsce w latach 2006 – 2008,

http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/PROJEKT_ALEXANDER_LATA2006-2008.pdf Dostęp 02.04.2018r.

Rodriguez-Rojas A., Rodriguez-Beltran J., Couce A. et al. (2013) Antibiotics and antibiotic resistance: a bitter fight against evolution. *Int J Med Microbiol*, 303, 293–7

World Health Organization (2018). Global Antimicrobial Resistance Surveillance System (GLASS). <http://www.who.int/glass/en/> Dostęp 02.04.2018r.

Incorrect prescription and use of antibiotics has an undoubted effect on the isolation of multidrug-resistant bacteria. Already Alexander Fleming, accepting the Nobel Prize for the discovery of penicillin, predicted the effect of inappropriate use of the drug on the immunization of pathogens. Many people do not realize that their incomppliance with doctor's instructions contributes to the development of insensitivity among microorganisms. For this reason, in our work we want to discuss what antibiotic therapy is, describe its basic principles and present current statistics on the prescription of antibiotics by doctors. We will also analyse the issue of direct influence of antibiotics on the selection of resistant bacteria.

As part of our research we conducted an anonymous online questionnaire in order to assess current approach of Poles to the use of antibiotics in treatment of infections. 676 people took part in the survey, the largest group being 18-25 years old (82.5% respondents). The questions were concerned with both taking the medications by patients as well as doctor recommendations following ineffective treatments. By analyzing the results of the survey, we tried to link them to the development of multidrug-resistant bacteria and provide the answers to the questions as to what direction modern antibiotic therapy should take and what action each of us can take to prevent the development of drug-resistant superbugs.

We also introduced the subject of programs aimed at monitoring the occurrence of antibiotic-resistant bacterial pathogens and reduction of the excessive consumption of antibiotics in open and closed care.

The main goal of our work was to show the importance of correct choice of antibiotic treatment and patient adherence to its course in prevention of the development of resistance among microorganisms. We hope that increasing knowledge of the correct treatment will significantly reduce the proportion of resistant microorganisms.